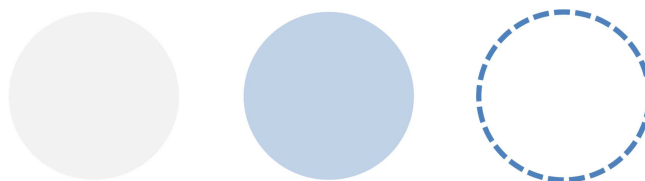




ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

O PAPEL DA NUTRIÇÃO NAS DOENÇAS AUTOIMUNES



Daniela Rocha Garcez

Mestrado Integrado em Medicina

Orientadora: Dra. Ana Cristina Cerveira Campar Almeida

Porto, Junho de 2014

O PAPEL DA NUTRIÇÃO NAS DOENÇAS AUTOIMUNES

Daniela Rocha Garcez

Mestrado Integrado em Medicina, 6.º Ano Profissionalizante

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar-Universidade do Porto

Centro Hospitalar do Porto

Ano Letivo 2013/2014

Orientadora: Dra. Ana Cristina Cerveira Campar Almeida

Assistente Hospitalar de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Porto

Assistente Convidada do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Universidade do Porto

Agradecimentos

À Dr.^a Ana Campar pelo apoio e paciência.

ÍNDICE

Resumo	5
Palavras-chave	5
Abstract	6
Introdução	7
O Glúten e as Doenças Autoimunes	9
Doença celíaca	9
Sensibilidade ao Glúten Não Celíaca	11
Manifestações Autoimunes Extraintestinais	12
Patologia Neurológica e Psiquiátrica	12
Patologia Dermatológica	13
Patologia do Fígado	14
Endocrinopatias	15
Patologia Reumática e do tecido conjuntivo	16
Outros	16
A Dieta Sem Glúten	17
O Cloreto de Sódio e as Doenças Autoimunes	19
O Leite e as Doenças Autoimunes	24
Outros Potenciais <i>Triggers</i> de Doenças Autoimunes	25
Testes de Sensibilidade Alimentar	26
Conclusão	28
Referências Bibliográficas	30

RESUMO

Introdução: Nos últimos anos tem-se assistido a um aumento dramático das doenças autoimunes, mais evidente nos países desenvolvidos. Sem negar o papel fulcral da genética, esta não se mostra suficiente para explicar a epidemiologia das doenças autoimunes.

Objetivos: Rever a literatura científica sobre o papel da dieta como fator etiológico das doenças autoimunes, os efeitos das restrições alimentares e a utilidade dos “testes de sensibilidade alimentar” neste contexto.

Desenvolvimento: O glúten é o *trigger* responsável pela doença celíaca. Nas últimas décadas, inúmeros trabalhos têm revelado que o glúten poderá estar implicado noutras doenças autoimunes. Dentro desta linha, um novo conceito – sensibilidade ao glúten não celíaca – foi recentemente aceite pela comunidade médica. A dieta sem glúten constitui o único tratamento eficaz destas duas entidades. Outros fatores dietéticos como o cloreto de sódio, proteínas do leite, álcool, glicoalcalóides, entre outros são potenciais *triggers* que a comunidade científica tem vindo a investigar ao longo do tempo.

Os testes de sensibilidade alimentar determinam IgG/IgG4 específicas para vários alimentos e aditivos, traduzindo apenas a exposição prévia ao alimento.

Conclusão: O glúten, a insulina bovina presente no leite e, mais recentemente, o cloreto de sódio constituem potenciais *triggers* de doenças autoimunes com forte evidência clínica. No, entanto, serão necessários consensos para delinear com clareza o seu papel nestas doenças e mais estudos sobre os efeitos da sua restrição. Os testes de sensibilidade alimentar não apresentam qualquer utilidade clínica neste contexto.

PALAVRAS-CHAVE

“diet”, “nutrition”, “food”, “autoimmune diseases”, “inflammation”, “treatment”, “etiopathogenesis”, “environmental trigger”, “food sensitivity testing”.

ABSTRACT

Introduction: In recent years there has been a dramatic increase in autoimmune diseases, most evident in developed countries. Without denying the central role of genetics, this does not seem to be sufficient to explain the epidemiology of autoimmune diseases.

Objectives: To review the scientific literature on the role of diet as an etiologic factor of autoimmune diseases, the effects of dietary restrictions and utility of "food sensitivity testing" in this context.

Development: Gluten is the trigger of celiac disease. In recent decades, numerous studies have shown that gluten may be implicated in other autoimmune diseases. Because of this, a new concept - non-celiac gluten sensitivity - was recently accepted by the medical community. A gluten free diet is the only effective treatment of these two entities. Other factors such as dietary sodium chloride, milk proteins, alcohol, glycoalkaloids, among others are potential triggers that scientific community has been investigated over time.

"Food sensitivity testing" determines specific IgG/IgG4 for various foods and additives, reflecting only previous exposure to the food.

Conclusion: Gluten, bovine insulin present in milk and sodium chloride are potential triggers of autoimmune diseases with strong clinical evidence. However, consensus are needed to delineate their role in these diseases. Further studies on the effects of their restriction are also needed. "Food sensitivity testing" shows no clinical utility in this context.

INTRODUÇÃO

As doenças autoimunes (DAIs) correspondem a um conjunto de manifestações ligadas a alterações do sistema imunitário (linfócitos B e T), em que ocorre uma falência do mecanismo de distinção entre antígenos externos e antígenos do *self*. O desenvolvimento da autoimunidade é suficientemente significativo para resultar em lesão tecidual, que pode cingir-se a uma doença específica de órgão ou resultar numa doença sistémica.[1]

Nos últimos anos, tem-se assistido a um aumento da prevalência de DAIs, nomeadamente nos países ocidentais, afetando aproximadamente 5% da população e, em especial, mulheres. [2]

A patogénese e os fatores etiológicos que alteram a tolerância imunológica ainda permanecem incertos. Apesar do papel evidente da genética, estudos de associação ampla do genoma e a discordância entre gémeos monozigóticos permitiram demonstrar a influência dos fatores ambientais nas DAIs. Dentro destes, infeções, xenobióticos e a dieta ocidental, característicos de uma civilização em rápida mudança e evolução, têm sido implicados. [3]

A nutrição tem adquirido, cada vez mais um papel relevante, tanto no desenvolvimento, como na alteração do percurso das DAI. O estado nutricional é bastante importante para o equilíbrio do sistema imunitário e, desde cedo, se relacionou a incidência de doenças específicas com deficiências nutricionais locais. No entanto, a conexão específica entre fatores dietéticos e o início ou modulação das DAI é uma aquisição mais recente e ainda mal esclarecida.[4]

Uma alimentação adequada pode ser um fator essencial para melhorar o prognóstico de DAIs, na medida em que pode ajudar na prevenção de infeções e na progressão de comorbilidades associadas (ex. doenças cardiovasculares, metabólicas), bem como reduzir o impacto da iatrogenia de certos tratamentos (ex. alteração do perfil lipídico devido ao uso corticosteroides). Por outro lado, várias linhas de evidência apoiam o uso de fatores dietéticos específicos para melhorar o decurso da doença (ex. vitamina D, probióticos, flavonóides).[4]

Para além da abordagem da nutrição como fator protetor da autoimunidade, o mesmo tem sido alvo de estudos no sentido de identificar possíveis *triggers* alimentares para o desenvolvimento ou exacerbação de DAIs.[3] Outros estudos colocam a hipótese de que reações alimentares, mediadas por imunoglobulinas, poderão estar presentes em muitas doenças caracterizadas por processos inflamatórios crónicos. Esta hipótese tem sido a base da utilização de testes de

sensibilidade alimentar para recomendações dietéticas no âmbito de terapêuticas complementares alternativas aos tratamentos convencionais.[5, 6]

Assim, esta tese é o resultado de uma revisão bibliográfica sobre o papel da dieta como fator etiológico das DAI, nomeadamente a relação da sensibilidade ao glúten, do cloreto de sódio e das proteínas do leite com as DAIs. Por outro lado, aborda-se em que medida a dieta poderá constituir uma ferramenta terapêutica útil na evolução destas doenças e qualidade de vida dos doentes, nomeadamente no que respeita ao impacto de restrições alimentares. A pesquisa abrangeu também a evidência científica atual sobre o uso dos testes de sensibilidade alimentar neste contexto.

A revisão incluiu artigos publicados em língua inglesa na última década e presentes na base de dados *Pubmed*.

O GLÚTEN E AS DOENÇAS AUTOIMUNES

O glúten corresponde à fração proteica dos grãos de trigo, centeio, cevada, aveia e é constituída por dois principais grupos: uma fração solúvel em álcool, as prolaminas e outra fração insolúvel, as gluteninas. A porção antigénica do glúten para os doentes celíacos é constituída predominantemente pelas prolaminas, embora se sugira que as gluteninas também estejam implicadas. De acordo com o cereal em causa, a prolamina denomina-se gliadina (trigo), hordeína (cevada), secalina (centeio) e avenina (aveia). A fração α -gliadina é considerada a porção mais nefasta.[7] Apesar do seu teor em prolaminas e gluteninas, embora baixo, estudos consideram a ingestão de aveia segura. [8, 9]

A difusão das técnicas agrícolas permitiu aumentar a disponibilidade e o consumo de trigo, sendo este um dos cereais mais cultivados globalmente. Grande parte da produção mundial de trigo é consumida após transformação em produtos de panificação, massas ou, mais especificamente, sob a forma de bulgur e cuscuz no Médio Oriente e África do Norte. A ampla disponibilidade da farinha de trigo e as propriedades funcionais das proteínas de glúten fornecem o fundamento lógico para a sua ampla utilização em produtos alimentares.[10, 11]

O reconhecimento de que as reações ao glúten não se limitam à doença celíaca levou, em 2012, ao desenvolvimento de uma nova nomenclatura e classificação com três condições induzidas pelo glúten – doença celíaca (DC), alergia ao trigo e sensibilidade ao glúten não celíaca (SGNC). [10]

DOENÇA CELÍACA

A DC é uma enteropatia inflamatória autoimune despoletada pela ingestão de glúten, em indivíduos geneticamente suscetíveis (HLA-DQ2, HLA-DQ8 e, em menor frequência, genes não-HLA).[10]

Tanto as prolaminas, como as gluteninas têm uma maior resistência à proteólise completa pelas peptidases gástricas, pancreáticas e intestinais, devido ao alto teor de glutamina e prolina das prolaminas e à baixa atividade prolil-endopeptidase. Nos doentes celíacos esta digestão é ainda mais ineficaz e, este facto, aliado ao aumento da permeabilidade intestinal, explica, em parte, a patogenia da DC. [12]

Estes peptídeos resistentes à digestão funcionam como substrato para a enzima transglutaminase tecidual (TGt), que se localiza predominantemente na região

extracelular subepitelial, e desamina os resíduos de glutamina em ácido glutâmico. Estes novos resíduos, carregados negativamente, têm uma maior afinidade para as moléculas HLA-DQ2 e HLA-DQ8 presentes na superfície das células apresentadoras de antígenos na lâmina própria, nomeadamente macrófagos, células dendríticas e linfócitos B.[13] A mucosa do intestino delgado dos doentes com DC apresenta uma população de linfócitos T CD4+ que são ativados por estes peptídeos quimicamente modificados e produzem citocinas pró-inflamatórias, nomeadamente interferão-gama (IFN- γ) e fator de necrose tumoral α (TNF- α), acarretando além de lesão tecidual, a ativação de linfócitos B produtores de anticorpos contra a gliadina, TGt e endomísio.[14] Contudo, desconhece-se se estes anticorpos são primários ou secundários ao dano tecidual, porém sugere-se que eles possam estar envolvidos nas manifestações extraintestinais da DC.[15] O resultado final consiste na inflamação, hiperplasia das criptas, atrofia das vilosidades, com consequente redução da superfície de absorção intestinal. Apesar de serem característicos da DC, estas alterações não são patognomónicas, pois um aspeto semelhante pode ser encontrado na enterite eosinofílica, na intolerância às proteínas do leite, doença de Crohn, entre outras. Entretanto, a presença de um aspeto histológico característico, que se normaliza após o início de uma dieta isenta de glúten confirma o diagnóstico de DC.[16]

Relativamente ao espectro epidemiológico da DC, o conceito de doença europeia, rara, que ocorre sobretudo na infância, aquando da introdução do glúten, alterou-se radicalmente. Atualmente, a apresentação na idade adulta é mais frequente e a maioria dos indivíduos afetados é assintomática ou manifesta um quadro não clássico (modelo de “iceberg”). Além disso, estima-se que 1% da população mundial e que entre 1 em cada 100 a 1 em cada 300 indivíduos dos países ocidentais padeça desta doença, sendo comum na Europa, América, norte de África, sudeste asiático e Austrália. Deste modo, a DC é considerada a “intolerância” alimentar mais frequente do mundo.[14, 17]

Classicamente associada a sintomas gastrointestinais (GI) intensos de má absorção (diarreia, dor abdominal, atraso de crescimento), a maioria das pessoas afetadas apresenta poucos ou nenhum sintoma GI (forma não clássica). Muitas das manifestações ou doenças associadas não apontam diretamente para uma patologia de causa intestinal, dificultando o seu diagnóstico. Contudo, podem ser explicados pelos défices nutricionais (ex: anemia, osteoporose), por reações imunológicas glúten-induzidas e/ou partilha do mesmo “background” genético. [17, 18]

Para além do aumento do consumo de glúten e das novas técnicas de processamento dos cereais, outros fatores como tempo do aleitamento materno, idade

de introdução do glúten ou quantidades da sua ingestão, podem ser responsáveis pelo aumento da incidência da DC e influenciar a apresentação clínica. [14, 18, 19]

O papel crítico desempenhado pelo glúten é demonstrado quando os indivíduos com DC iniciam uma dieta sem glúten (DSG), induzindo remissão clínica, serológica e histológica da doença.[20] No entanto, o número de indivíduos que consome uma DSG parece ser bastante maior do que as estimativas de doentes com DC. [21]

SENSIBILIDADE AO GLÚTEN NÃO CELÍACA

A proporção de pessoas com sinais e sintomas relacionados com a ingestão de glúten, sem evidência de DC, foi ganhando visibilidade entre a comunidade médica [11, 21, 22]. Deste modo, uma nova condição clínica associada ao glúten, denominada sensibilidade ao glúten não celíaca (SGNC), também descrita na literatura como hipersensibilidade ao glúten ou intolerância ao glúten e originalmente descrita nos anos 80, foi recentemente aceite. Esta é caracterizada por sintomas GI ou extraintestinais comparáveis, em muitos casos, aos da DC. Os sintomas mais comuns incluem dor abdominal, eczema, rash, cefaleia, *“foggy mind”*, fadiga, diarreia, depressão, anemia, parestesias e artralguas.[10, 11] Um quadro de SGNC caracterizado por sintomas GI também pode mimetizar síndrome do intestino irritável (SII) ou uma doença inflamatória intestinal (DII). Na verdade, um estudo demonstrou recentemente que 30-40% dos doentes com DII (diagnosticada através dos critérios Roma III) são doentes com SGNC. Estes manifestavam sintomas GI uma semana após a reintrodução do glúten.[13] Porém, até à data nenhum mecanismo imunológico ou marcador serológico específico foi identificado para a SGNC. O diagnóstico é feito por exclusão de DC ou de alergia ao trigo, mediada por Imunoglobulina (Ig)E, e baseia-se na relação direta entre a ingestão de glúten e o início dos sintomas.[10, 20, 22] Um recente documento do consenso de Oslo, publicado em 2012, ajuda a clarificar a terminologia relacionada com a DC [11, 23]. (Tabela 1)

Tabela 1 – Definição de DC e termos associados*Fonte: Adaptado de JF Ludvigsson et al, Gut 2012 e de Leonard MM et al, Dovepress 2014*

Termo sugerido	Definição	Termo desaconselhável
DC clássica	DC com sinais e sintomas de má absorção. (ex: diarreia, má nutrição)	DC típica
DC não clássica	DC com sinais e sintomas que não os de má absorção (ex: infertilidade, ataxia, dermatite herpetiforme)	DC atípica
DC subclínica	Alterações serológicas ou histológicas de DC, sem sintomas suficientes para uma suspeita clínica.	DC assintomática ou silenciosa
DC potencial	Teste serológico positivo com biópsia intestinal normal	DC latente
DC refratária	Persistência clínica e histológica de DC, após mais de 12 meses de DSG e na ausência de outras causas.	
SGNC	Achados imunológicos, morfológicos ou sintomáticos precipitados pelo glúten e cuja DC foi excluída.	Intolerância ou sensibilidade ao glúten

Contudo, será necessária uma revisão posterior para sistematizar alguns conceitos menos claros. [24]

MANIFESTAÇÕES AUTOIMUNES EXTRAINTestinais ASSOCIADAS

Patologia Neurológica e Psiquiátrica

Evidências sugerem que 10-22,5% dos doentes com DC manifestam alguma forma de disfunção neurológica. [25, 26] Desde o primeiro estudo publicado em 1966, um amplo espectro de manifestações neurológicas e psiquiátricas, associadas a DC, foram relatadas ao longo do tempo.[27] A ataxia e a neuropatia periférica são as condições mais comumente associadas e podem estar presentes mesmo na ausência de DC.[28, 29]

A ataxia por glúten é definida como uma ataxia esporádica induzida pelo glúten, anticorpos antigliadina positivos e presença ou não de enteropatia à biópsia. Num estudo realizado por Hadjivassiliou et al, a ataxia por glúten correspondeu a 39% dos casos diagnosticados com ataxia esporádica idiopática; 72% desses pacientes

tinham HLA-DQ2, apenas 24% tinham DC e só 13% relataram sintomas GI. [28, 30] Entretanto, outros estudos corroboraram estes resultados e, portanto, a ataxia por glúten é considerada a causa mais comum de ataxia esporádica idiopática.[10, 31-34] Recentemente foram detetados anticorpos plasmáticos contra a enzima transglutaminase neuronal (TG6), nomeadamente IgG e IgA anti-tTG6, em doentes com ataxia por glúten independentemente do envolvimento intestinal, bem como a presença de depósitos cerebelosos destes anticorpos na necrópsia. [10, 28] Deste modo, alguns autores concluíram que estes anticorpos são dependentes do glúten, sendo necessário a ingestão de uma DSG para diminuir os seus níveis ou eliminá-los. [35] No entanto, outro estudo recente afirma que anticorpos anti-tTG6 não são glúten-dependentes, permanecendo constantes após instituição de uma DSG.[36] Serão necessários mais estudos para determinar se estes anticorpos poderão ser usados como marcador sensível e específico na ataxia por glúten.

A neuropatia periférica associada à DC consiste numa neuropatia axonal sensitivo-motora e simétrica. Geralmente, apresenta-se por dor e parestesias nas mãos e pés, com perda sensitiva distal. Estima-se que 34% dos casos de neuropatia idiopática seja causada pela sensibilidade ao glúten, celíaca ou não.[28]

Outros estudos demonstraram uma maior prevalência de DC nos doentes com epilepsia, enfatizando a necessidade de incluir esta patologia no diagnóstico diferencial aquando da investigação etiológica em doentes refratários. No entanto, outros estudos falharam em demonstrar esta associação.[29, 37-39]

Foram relatados casos de esclerose múltipla em doentes com DC, no entanto a associação entre as duas doenças é controversa. [40, 41] Outros casos de encefalopatia e neuromielite ótica foram referidos como manifestações neurológicas de SGNC.[25, 42, 43]

Quadros psiquiátricos também foram associados à ingestão de glúten, nomeadamente psicose isolada, esquizofrenia, ansiedade, depressão e autismo, alguns dos quais responderam rapidamente à dieta restritiva.[29]

Patologia Dermatológica

A dermatite herpetiforme (DH) é considerada uma manifestação dermatológica da DC. [44, 45] A DH é uma DAI inflamatória caracterizada pela presença de lesões papulovesiculares pruriginosas e simétricas, especialmente nos joelhos, cotovelos, dorso, ombros e nádegas. Apesar de apenas 5% dos doentes com DC apresentarem DH, a maioria dos doentes com DH tem alterações da mucosa na biópsia intestinal, compatíveis com DC, mesmo na ausência de sintomas GI.[44] A prevalência de HLA-DQ2 e -DQ8 na DH é praticamente a mesma que na DC. Cerca de 90% dos pacientes

com DH expressa HLA e os restantes, DQ8, não existindo diferenças genéticas que expliquem os dois fenótipos.[44] O diagnóstico pode ser confirmado por imunofluorescência direta da pele perilesional, onde a deposição de IgA é maior do que nas áreas lesionadas.[28] O tratamento reside na adesão a uma DSG, podendo administrar-se dapsona para uma resolução mais rápida das lesões.[17]

Estudos encontraram taxas significativamente maiores de DC em doentes com psoríase do que na população em geral.[17, 28, 46] Relatos de casos atribuíram a resolução ou melhoria das lesões na pele à implementação de uma DSG [47, 48] Por outro lado, estudos afirmam que a eliminação do glúten não parece ajudar no tratamento da psoríase e que as associações de prevalência encontradas foram mera coincidência.[49-51].Vários mecanismos poderiam explicar a associação positiva entre estas doenças, nomeadamente a deficiência de vitamina D, comumente encontrada na DC e que predispõe ao desenvolvimento de psoríase, bem como o aumento da permeabilidade intestinal, verificada tanto na psoríase como na DC.[17, 28]

Encontram-se descritas outras afeções cutâneas potencialmente associadas à DC, com resposta variável à DSG, nomeadamente alopecia areata [52, 53], vitiligo [54, 55], dermatomiosite [56, 57], urticária [58, 59], eritema nodoso [60, 61] e, mais raramente, líquen plano oral [62, 63] e doença de Behçet [64].

Patologia do Fígado

O envolvimento hepático na DC é variável, afetando 15-55% dos doentes.[65] Pode-se manifestar desde uma elevação inexplicada das aminotransferases, a maioria das quais, responde favoravelmente à restrição de glúten, até DAIs hepáticas clinicamente significativas, tais como hepatite autoimune (HAI), cirrose biliar primária (CBP) e colangite esclerosante primária (CEP). Este último grupo normalmente não responde a uma DSG isolada.[28, 66, 67]

A hipertransaminémia ligeira isolada é a forma mais comum de manifestação hepática da DC, presente em mais de 20% dos indivíduos com diagnóstico de novo e é uma causa potencial de hipertransaminémia criptogénica, em 3-4% dos casos.[68]

A associação entre DC e CBP está bem documentada. Indivíduos com DC apresentam um risco 3 a 20 vezes superior de ter CBP do que a população em geral, estando presente em 3% dos doentes com DC. Por outro lado, 3-7% dos doentes com CBP apresentam DC.[28]

Também foi referida a associação entre DC e HAI. Pesquisas que incluíram apenas pacientes pediátricos relataram uma prevalência de DC em HAI de 11,5-46%. [69] No entanto, a prevalência de HAI em doentes celíacos no geral, é de 3-6% [70]

Outra associação descrita tem sido a relação entre DC e CEP. Estudos estimam uma prevalência de 2-3% de DC em indivíduos com CEP [70] e um risco 4 vezes superior de CEP entre os doentes celíacos.[28]

Casos de esteatose hepática também foram reportados, no entanto, devido à elevada frequência de ambas as doenças na população geral, alguns estudos consideram esta associação uma coincidência.[28]

Apesar de terem sido propostas várias hipóteses, o mecanismo fisiopatológico subjacente às alterações hepáticas da DC continua por definir. Partilha de fatores genéticos, aumento da permeabilidade intestinal e circulação de anticorpos anti-tTG através da veia porta são alguns dos mecanismos propostos para a lesão hepática. [28]

Devido ao envolvimento hepático, relativamente comum nesta enteropatia, recomenda-se uma avaliação dos níveis de transaminases em todos os pacientes com DC e uma triagem serológica rotineira de anticorpos IgA anti-tTG em doentes com alterações da função hepática sem explicação aparente.[71]

Endocrinopatias

Distúrbios endócrinos autoimunes ocorrem com maior frequência em doentes com DC do que na população geral, em especial diabetes tipo 1 (DM1), doença de Addison e tiroidite autoimune. [72]

A doença celíaca afeta pelo menos 10% dos doentes com DM1, em algum momento das suas vidas, com uma prevalência que varia entre 0,6% -16,4%, de acordo com diferentes estudos. Menos de 10% dos doentes com DM1 que desenvolvem DC manifestam sintomas GI, enquanto a maioria das crianças é assintomática ou apenas ligeiramente sintomática.[73] Estes dados sugerem a importância do rastreio da DC em pacientes com DM1, no momento do diagnóstico e posteriormente. [72] Por outro lado, estudos sugerem que o glúten poderá funcionar como *trigger* para a DM1, mesmo na ausência de DC.[74, 75] Pelo menos um caso, recentemente reportado, descreve a remissão da doença numa criança diabética, sem DC, através da manutenção de uma DSG e sem uso de insulinoaterapia. [76]

Pacientes com doença de Addison são considerados um grupo de risco para o DC. Vários estudos relataram alta prevalência de DC entre doentes com esta endocrinopatia, variando de 5% a 12%. Por outro lado, esta associação também foi confirmada ao demonstrar-se um risco aumentado de doença de Addison entre doentes celíacos. Contudo, alguns estudos referem que uma DSG não modifica a história natural da doença de Addison.[17]

Estima-se que 2-7% dos doentes com patologia autoimune da tiróide (doença de Graves e tiroidite de Hashimoto) tenha DC, sendo esta a patologia autoimune mais comumente associada à patologia autoimune da tiróide.[17, 28] O inverso também foi descrito; até 26% dos doentes celíacos apresenta serologia positiva para doença autoimune da tiróide e em 10% dos casos foi detetada disfunção tiróidea. Estima-se que os doentes celíacos tenham um risco 3 vezes superior ao grupo de controlo, para a doença em causa. [28] Em relação ao efeito da prescrição de DSG sobre a patologia tiróidea, os estudos revelam resultados contraditórios.[77]

Doença reumática e do tecido conjuntivo

Estudos referem que a prevalência de DC é maior em doentes com síndrome de Sjögren do que na população em geral, estimada em 4,5-15%, e que há um grande risco de progressão para linfoma.[28] Uma DSG pode ter efeitos benéficos sobre a inflamação, [78] porém, outras investigações não apoiam estes resultados.[28] Por outro lado, sugere-se a existência de doentes, simultaneamente, com síndrome de Sjögren e SGNC.[79]

Em relação à artrite juvenil idiopática, estima-se que 2,5-7% dos doentes padeçam de DC. [28]

A DC também foi associada a síndrome antifosfolípido e lúpus eritematoso sistémico (LES). No entanto, os artigos são escassos e, maioritariamente do tipo “*case-report*”.[28, 80-82] Relativamente ao LES, um estudo recente, usando como controlos indivíduos da população geral, estima que doentes celíacos tenham um risco 3 vezes superior ao da população geral de ter LES, mas o risco absoluto foi baixo.[83]

Outros

Outras doenças foram também associadas à DC, sugerindo-se algum componente autoimune envolvido, como por exemplo, cardiomiopatia dilatada, pericardite, sarcoidose, púrpura trombocitopénica idiopática, fenómenos tromboembólicos, pancreatite e colite microscópica.[17, 28]

A DIETA SEM GLÚTEN

Atualmente, a manutenção de uma DSG é o único tratamento disponível para a DC. Na maioria dos doentes, há uma resolução completa dos sintomas e normalização da serologia, com consequente diminuição da utilização dos cuidados de saúde.[84] No entanto, a adesão a uma dieta restritiva nem sempre é fácil e o custo dos produtos de substituição é maior do que o dos alimentos tradicionais. [11] Por outro lado, produtos rotulados como “sem glúten” podem não ser obrigatoriamente 100% livres de glúten. A comissão alimentar CODEX estipulou que a quantidade de glúten nestes produtos pode ir até 2mg/100g ou 20mg/kg de alimento ou 20ppm. Apesar de ser considerada uma quantidade segura, estudos relatam casos de doentes que manifestam sintomas e lesão intestinal mesmo com estas quantidades residuais. Ademais, possíveis contaminações por glúten durante o processo de fabricação dos alimentos podem aumentar a probabilidade de transgressões alimentares involuntárias.[11] Tudo isto pode estar na origem da refratariedade da doença à DSG, numa proporção significativa de doentes celíacos.[85] Por outro lado, os doentes celíacos têm maior probabilidade de possuírem outras DAIs que podem não responder à DSG, como é o caso da doença de Addison e, possivelmente LES [28]. Já a DH tem praticamente uma resolução completa com a manutenção de uma DSG. Outra hipótese colocada é de que as DAIs podem ser revertidas em crianças mas não no adulto. [17]

Como já referido anteriormente, vários estudos avaliaram o impacto da DSG em doentes com DC e outras DAIs concomitantes, contudo mostrando resultados controversos.

Diagnóstico incorreto, duração da dieta insuficiente ou sintomas relacionados com outras patologias não associadas ao glúten são outras causas de DC refratária aparente.[85]

No caso da SGNC, uma DSG também é a única ferramenta disponível para prevenir sintomas. Urge a necessidade de estudos multicêntricos para as condições relacionadas com a ingestão de glúten, incluindo autismo e esquizofrenia, em que a SGNC tem sido apontada como uma possível causa num subgrupo de doentes.[86] Além disso, estudos recentes têm dado relevo às dietas baixas em carboidratos fermentáveis, mal absorvidos, oligossacarídeos, dissacarídeos, monossacarídeos e polióis (FODMAP). Uma dieta rica em FODMAP tem sido associada ao agravamento dos sintomas, pelo menos nos doentes com SII, e possivelmente nos doentes com SGNC. Esta lista inclui frutanos, galactanos, frutose, e polióis que estão contidos em vários alimentos, incluindo trigo, legumes e derivados do leite. Contudo já existem

estudos sem evidência de que uma dieta pobre em FODMAP seja benéfica nos doentes com SGNC.[87] Por outro lado, proteínas do trigo, nomeadamente os inibidores de amilase-tripsina, também têm sido implicadas. Apesar de algumas contradições, os resultados sugerem que a SGNC pode não ser sempre uma condição isolada e pode envolver a interação, potenciação, ou sobreposição com outro tipo de sensibilidades.[86]

O CLORETO DE SÓDIO E AS DOENÇAS AUTOIMUNES

A recente identificação de linfócitos Th17 (LTh17), uma terceira linhagem de células T *helper* (Th), colapsa com o longo paradigma de que as células Th1 e Th2 medeiam distintamente a imunidade celular e humoral, respetivamente. [88] Esta nova subpopulação tem demonstrado um papel importante nos distúrbios inflamatórios autoimunes, além da defesa contra bactérias extracelulares e fungos, particularmente nas superfícies mucosas. [16]

Os LTh17 foram originalmente descritos em modelos experimentais de DAIs como encefalite autoimune, artrite induzida por colagénio e uveíte autoimune, que antes se acreditava serem mediadas predominantemente por células Th1 e pelas citocinas envolvidas na sua diferenciação.[89-92] Esta nova via de diferenciação Th começou a ser elucidada com a descoberta da citocina interleucina (IL)-23 que, juntamente com IL-1 β e IL-6, pode levar ao desenvolvimento de DAIs, devido à sua ação pró-inflamatória e indutora da diferenciação de LTh17. O *transforming growth factor* (TGF)- β também promove o desenvolvimento dos LTh17, quando outros mediadores da inflamação, como IL-6 e -1, estão presentes. Por outro lado, por ser um supressor potente da diferenciação dos fenótipos Th1 e Th2, esta citocina remove o efeito inibidor desses dois subtipos sobre o desenvolvimento dos LTh17. A diferenciação do fenótipo Th17 é assim inibida pelo IFN- γ e IL-4. A IL-23 parece ser mais importante para a proliferação e manutenção das células Th17 do que para a sua indução.[92]

Os LTh17 produzem citocinas IL-22, IL-26 e citocinas da família IL-17 (A e F). Estas últimas são potentes indutoras da inflamação, induzindo à infiltração celular e produção de outras citocinas pró-inflamatórias. Também podem ser produzidas pelos neutrófilos, células *natural killer*, células T ($\alpha\beta$ e $\gamma\delta$), entre outras.

Sobre condições não patológicas, os LTh17 existem maioritariamente no intestino delgado e em pequenas quantidades. A combinação de citocinas que induzem o desenvolvimento das células Th17 pode ser produzida não apenas em resposta a patógenos particulares, como os fungos, mas também em resposta à microbiota intestinal, nomeadamente bactérias filamentosas. Antibióticos como a vancomicina suprimiram eficazmente a população de Th17 do intestino, presumivelmente por eliminar estas bactérias. Estudos recentes têm explorado potenciais efeitos protetores dos antibióticos na suscetibilidade à Artrite Reumatóide (AR) em ratos.[93] Sugere-se, deste modo, que a composição da microbiota intestinal

possa influenciar a quantidade e o fenótipo das células Th17 no intestino, equilibrando a população de células Th17 com as células T reguladoras (Treg).[94]

Por estar intrinsecamente relacionada, a dieta constitui outra hipótese a considerar entre os fatores de risco ambientais para DAIs. A título de exemplo, um estudo verificou que a microbiota intestinal de um grupo de crianças africanas residentes numa zona rural diferia da de um grupo de crianças europeias. O primeiro grupo apresentava maiores quantidades de ácidos gordos de cadeia curta do que o segundo. Dado que a microbiota intestinal parece ter um papel importante na manutenção da homeostase do intestino e, possivelmente, na prevenção de autoimunidade, torna-se evidente que os hábitos alimentares dos países menos desenvolvidos podem explicar a baixa incidência de DAIs nessas populações.[95]

Outros dados recentes sugerem que fatores ambientais, como a concentração de cloreto de sódio (NaCl) presente na dieta, pode ser responsável, em parte, pelo aumento da incidência de DAIs.

A relação entre o sal e o sistema imunitário não é nova e já em 2009 um estudo divulgou que a alimentação de ratos com uma dieta rica em sal modificava a função dos macrófagos residentes no interstício da pele. Estas alterações caracterizavam-se pela ativação da proteína TonEBP (*"tonicity-responsive enhancer binding protein"*), intrínseca aos macrófagos, com a consequente secreção do fator de crescimento endotelial vascular do tipo C (VEGF-C). Este mecanismo foi implicado na regulação do sódio e da pressão arterial, ao estimular a linfogénese e aumentar a depuração de sal.[62] Por outro lado, a bloqueio do sistema renina-angiotensina pode modular a resposta imunológica, ao suprimir o fenótipo Th1 e Th17 auto-reativos e estimular a atividade das Tregs, com consequente reversão da encefalomielite autoimune experimental (EAE).[96]

Estudos mais recentes tentaram averiguar o efeito da concentração de sal nos linfócitos T CD4+, tanto *in vitro* (células humanas) como *in vivo* (ratos). Na primeira experiência, a criação de um ambiente celular hipertónico, de forma a simular o interstício de animais alimentados com uma dieta rica em sal, promoveu acentuadamente a via de diferenciação Th17 e a secreção de IL-17A. Este efeito era dependente da dose, e a indução óptima de IL-17A foi conseguida através do aumento da concentração de NaCl para 40 mM e na presença de citocinas indutoras (TGF- β 1/IL-1 β /IL-6/IL-21/IL-23). O TNF- α foi também induzido e níveis adicionais de NaCl provocaram a morte celular. Procedimentos posteriores confirmaram que a substância ativa era o catião de sódio (e não o ião cloreto) e que esse efeito era específico para a via de diferenciação Th17. (Figura 1)

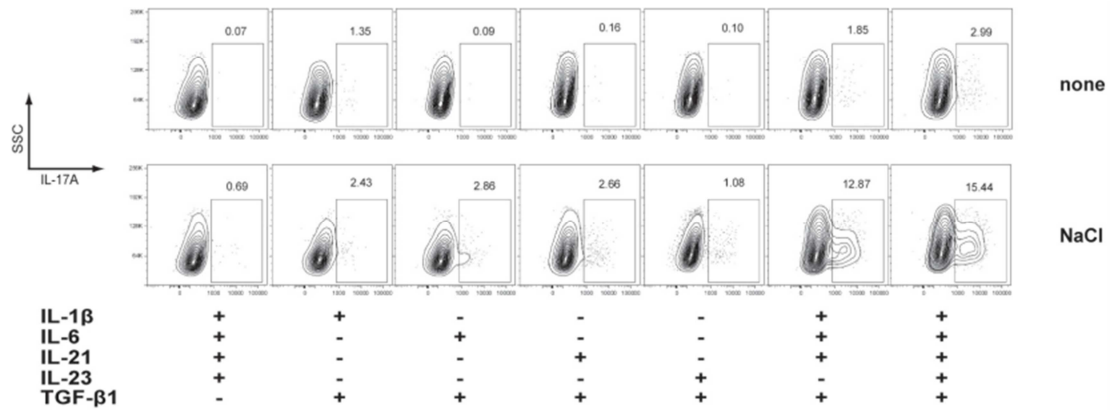


Figura 1 - Citoquinas requeridas para a indução ótima das células Th17 em meio com alta concentração de NaCl. Células T CD4+ "naive" humanas foram estimuladas com anti-CD3 e anti-CD28 e mais as citoquinas indicadas, na presença ou não de 40mM adicionais de NaCl.
Fonte: Adaptado de Kleiweietfeld et al, Nature 2013

Análises de "microarrays" permitiram deduzir que condições de alta salinidade ativavam a via p38/MAPK, envolvendo o fator nuclear de células T ativadas 5 (NFAT5, também chamado TonEBP) e a proteína quinase regulada pelo soro e pelo glucocorticóide (SGK1). O silenciamento genético ou a inibição química destas proteínas evitava a conversão em células Th17, induzida pelo alto teor de NaCl. (Figura 2)

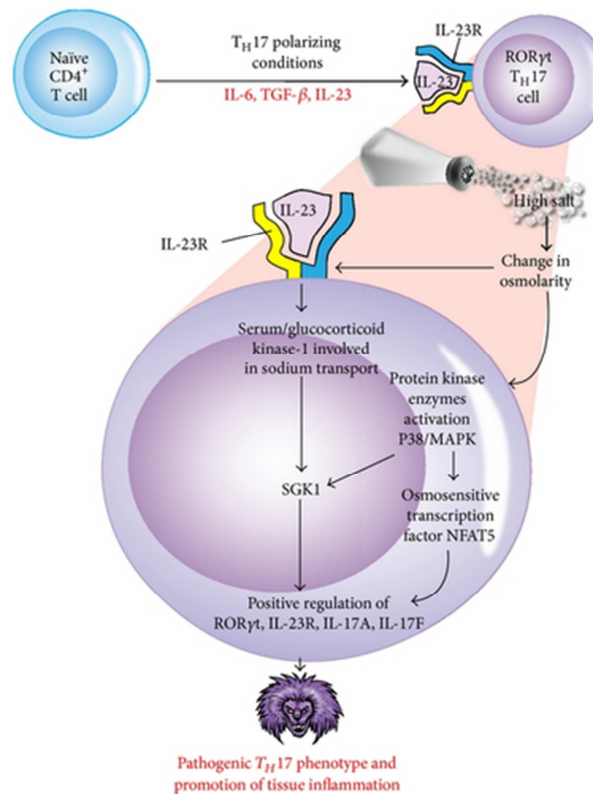


Fig.2 -Mecanismo na qual uma dieta rica em sal promove a diferenciação de células CD4+ "naive" em células Th17 patogênicas.

Fonte: adaptado de Aristo Vojdani, Autoimmune Diseases 2014

Resultados semelhantes foram obtidos com a adaptação do sistema de cultura humana para vários modelos de diferenciação Th17 de ratos *in vitro*. A diferenciação Th17 era tanto ou mais dramática quanto maior a concentração de sal e era específica para esta via. Posteriormente, examinaram a influência de sal dietético em ratos suscetíveis a EAE. Os ratos alimentados com esta dieta manifestaram a EAE mais cedo e de forma mais severa, traduzindo uma intensa infiltração celular do sistema nervoso central (SNC) com células CD3+ e MAC3+, bem como a presença do dobro das células Th17 comparativamente com os controlos.[97, 98]

Assim, o aumento da ingestão de sal dietético pode representar um fator de risco ambiental para o desenvolvimento de DAIs em indivíduos suscetíveis, através da indução do fenótipo patogénico das células Th17.

O LEITE E AS DOENÇAS AUTOIMUNES

Vários estudos epidemiológicos e ecológicos sugerem a associação entre o consumo de leite bovino (fórmulas infantis láteas convencionais) com a DM1, em especial quando a exposição a este alimento é precoce e na presença de haplótipos HLA suscetíveis.[3, 74] Outros estudos demonstraram resultados contraditórios, no entanto, esta discrepância pode ser explicada pela variabilidade cultural entre países, nomeadamente no que refere à escolha do primeiro alimento “externo” a ser introduzido na dieta da criança, bem como ao uso de fórmulas hidrolisadas. Na verdade, um estudo randomizado efetuado em crianças com haplótipos suscetíveis verificou que o grupo alimentado com fórmula hidrolisada apresentou uma diminuição de auto-anticorpos na ordem dos 50 a 60% ao fim de 10 anos, comparativamente com o grupo alimentado com fórmula convencional.[99] O mecanismo pelo qual a fórmula hidrolisada pode conferir proteção contra a DM1 ainda permanece incerto. Um dos mecanismos propostos refere-se à ausência de insulina bovina. A fórmula com caseína altamente hidrolisada não contém proteínas intactas, nomeadamente a insulina bovina, que difere da insulina humana em 3 aminoácidos. Estudos demonstraram que crianças com menos de 3 meses de idade alimentadas com fórmula convencional apresentavam uma resposta imune contra a insulina bovina, resposta que se vai atenuando ao longo do tempo. Contudo, algumas crianças, nomeadamente as que manifestavam sinais precoces de autoimunidade contra células β pancreáticas, não tendiam a desenvolver tolerância oral à insulina bovina. Deste modo, colocou-se a hipótese que este fenómeno poderia originar reações cruzadas com a insulina humana e culminar em DM1.[100] Estudos posteriores corroboraram estes resultados e, atualmente, sugere-se que a introdução precoce de insulina bovina está associada a um aumento de DM1 em indivíduos suscetíveis e resulta da interação com a microbiota intestinal, permeabilidade intestinal e tolerância imunológica.[101]

A hipótese de uma ligação entre o consumo de leite e esclerose múltipla (EM) tem sido levantada desde 1970. Mais tarde, estudos epidemiológicos apoiaram esta hipótese. Foi proposto que esta associação se deve ao mimetismo molecular entre a glicoproteína de oligodendrócito (presente na bainha de mielina do SNC) e a butirofilina (a proteína mais representativa da membrana dos glóbulos de gordura do leite).[102] Um estudo mais recente teve como objetivo verificar a presença de anticorpos IgG, IgM e IgA contra proteínas do trigo (α e γ -gliadina) e leite (α , β -caseína, butirofilina) em doares de sangue e verificar a reação cruzada com antígenos

neuronais, nomeadamente peptídeos cerebelosos, descarboxilase do ácido glutâmico (GAD-65), glicoproteína do oligodendrócito e proteína básica de mielina. Este estudo concluiu que um subgrupo de doadores de sangue pode reagir e produzir níveis significativos de anticorpos contra antígenos do trigo e do leite que reagem de forma cruzada com diferentes antígenos neuronais, com possíveis implicações na indução de reações neuroimunes. [103]

Mimetismo molecular entre peptídeos do leite e colagénio humano foi outra hipótese proposta para relacionar a AR com o consumo de leite.[3] Contudo, os estudos científicos que exploram esta associação e de outras DAIs (por exemplo doença de Behçet, síndrome de Sjögren) são escassos.[104, 105] Por outro lado, o efeito benéfico de manipulações dietéticas na AR, por exemplo, dietas vegetarianas, é ainda incerto. [106, 107]

De salientar ainda a associação entre DC e a intolerância alimentar ao leite devido à diminuição de lactase originada pela atrofia das vilosidades intestinais. Deste modo, recomenda-se uma restrição de produtos láteos nos primeiros meses da DSG, sob pena de esta última não induzir uma remissão clínica eficaz nos doentes celíacos. [16]

OUTROS POTENCIAIS *TRIGGERS* DE DOENÇAS AUTOIMUNES

Muitos estudos têm apontado outros fatores nutricionais como possíveis *triggers* em DAIs ou doenças inflamatórias crônicas.

Um estudo prospetivo associou o elevado consumo de carne vermelha com o risco aumentado de AR.[108] Contudo, estudos posteriores não conseguiram confirmar estes resultados.[109, 110]

O consumo de glicoalcalóides (α -sonanina e α -chaconina), presentes na batata e mais concentrados nas batatas fritas, foram implicados na alteração da integridade intestinal, com consequente agravamento da DII.[111] Estas moléculas estão presentes na batata como mecanismo de defesa contra fungos, bactérias e parasitas. Em modelos de ratos com deficiência de IL-10, os alcalóides afetaram a permeabilidade das células intestinais, porém, o mesmo não se verificou em ratos normais, sugerindo que os doentes com DII também mostram predisposição a este efeito adverso.[112]

O L-canavanina é um aminoácido não proteico, análogo da L-arginina, com a diferença de um átomo de oxigénio no lugar de um grupo metileno. Assim, L-canavanina pode ser trocada e substituir a L-arginina durante a síntese de proteínas pela enzima RNAt arginil-sintetase e produzir proteínas não funcionais, incapazes de formar interações iónicas importantes.[113] A L-canavanina induz apoptose celular e uma fonte de auto-antígenos pode ser fagocitada e processada por proteases endossómicas, causando disrupção antigénica. A associação com LES foi primeiramente descrita num voluntário que desenvolveu lúpus após ingestão de sementes de alfafa (ricas em L-canavanina) num ensaio clínico sobre hipercolesterolemia. Estudos posteriores corroboraram esta associação em macacos alimentados com alfafa, que acabaram por desenvolver LES. A indução ou exacerbação do LES por comprimidos de alfafa, relatada em alguns casos, permanece controversa. A incorporação da canavanina pode ser mais eficiente na presença de inflamação ou outras condições que podem causar deficiência de arginina. Estudos epidemiológicos sobre a relação entre a alfafa e SLE são escassos. [114]

Muitos estudos já relacionaram o consumo crónico de álcool com alteração da microbiota e aumento da permeabilidade intestinal.[115-117] Contudo a associação direta com o desenvolvimento de DAIs é insustentável. [116] Por outro lado, estudos consideram que o consumo moderado de álcool pode ter efeitos protetores contra o desenvolvimento de LES. Assim, a discussão mantém-se acesa.[118]

TESTES DE SENSIBILIDADE ALIMENTAR

A impossibilidade de um tratamento curativo, aliada às crenças dos doentes, leva-os muitas vezes a recorrer às medicinas não convencionais, intituladas de “complementares”, cuja atenção é direcionada muitas vezes para a dieta do doente. Restrições dietéticas são muitas vezes recomendadas tendo em consideração o resultado de “testes de sensibilidade alimentar”, muito em voga hoje em dia, apesar da falta de evidência clínica.[119, 120]

A sensibilidade alimentar é um termo não específico, recentemente utilizado, para descrever sintomas relacionados com os alimentos. Demarca-se da alergia alimentar (mediada por IgE, que ocorre de forma reprodutível, aquando da exposição a antígenos alimentares) por se manifestar de forma menos exuberante e tardia. Destaca-se também da intolerância alimentar, por se considerar ser mediada pelo sistema imunitário (nomeadamente por IgG), ao contrário daquela [121].

As análises laboratoriais de pesquisa de IgG alimentares têm sido também designadas por “testes de intolerância alimentar”, o que tem criado alguma confusão. Nestes testes são determinadas IgG/IgG4 específicas para uma bateria muito alargada de alimentos e aditivos *in vitro*, através do método ELISA (“*enzyme-linked immunosorbent assay*”) e FLISA (“*fluorescence-linked immunosorbent assay*”). Os resultados são depois entregues ao indivíduo num documento onde se encontram listados vários alimentos por categorias, indicando quais os que deve evitar.[122]

Segundo a Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica e a Academia Americana de Asma, Alergia e Imunologia os testes supracitados apenas identificam a exposição prévia e prolongada ao alimento, constituindo uma resposta fisiológica normal do organismo. Muitas amostras de soro apresentaram resultados IgG4 positivos em crianças e adultos saudáveis, não se relacionando com a presença de sintomas.[119] Outros estudos não conseguiram provar uma associação entre os níveis de IgG/IgG4 com as queixas alimentares de doentes com SII [123], enquanto outros, a favor da sua utilidade, foram mal conduzidos.[124]

Relativamente ao seu papel diagnóstico nas alergias ou intolerâncias, este teste não é considerado relevante e não deve substituir a história clínica, “*prick-test*” e o teste de provocação oral.[122, 125] Pesquisas efetuadas nos anos 80, apontaram a IgG4 como possível ativador de basófilos, com conseqüente libertação de histamina, sugerindo um papel na resposta alérgica. No entanto, estes resultados não foram sustentados em estudos posteriores.[125] Outra preocupação inerente prende-se com a possibilidade de indivíduos com alergias alimentares serem aconselhados a

reintroduzir o alérgeno em causa, com base no resultado da concentração da IgG alimentar, que pode não estar elevada em todas as situações.[119]

Cada vez mais evidências sugerem que os níveis de IgG4 resultam da atividade das células Tregs, associadas à libertação de IL-10 e à indução de tolerância imunológica. Análises recentes apoiam esta ideia ao mostrarem que o desenvolvimento da tolerância imunológica ao leite bovino em crianças foi associado a um aumento da concentração de IgG4 correspondente.[122]

Aquelas organizações alertam ainda para as consequências nutricionais, metabólicas e para o impacto na qualidade de vida dos indivíduos decorrentes das restrições dietéticas, principalmente em crianças.

Uma possível indicação para este teste é a deteção de IgG contra gliadina na DC, mas apenas na presença de deficiência de IgA.[122]

CONCLUSÃO

Nos últimos anos, a incidência das DAIs aumentou acentuadamente, sendo mais prevalente nos países desenvolvidos. Este aumento dramático tornou evidente a influência de fatores ambientais na manifestação destas doenças, nomeadamente no que respeita à dieta, que tem sofrido profundas alterações ao longo dos tempos.

A doença celíaca constitui um paradigma clássico de como um componente dietético funciona como *trigger* para uma DAI de amplo espectro sintomático e com maior probabilidade de DAIs concomitantes.

O termo SGNC surgiu recentemente após a comunidade médica admitir que condições intestinais e extraintestinais podem estar associadas ao glúten, mesmo na ausência de enteropatia. Enquanto a associação entre a ingestão de glúten e algumas patologias parece estar bem documentada e nas quais a resposta à DSG se prevê favorável, como a ataxia por glúten, hipertransaminémia e DH, outras associações permanecem muito mais controversas (epilepsia, autismo, etc.), tal como o efeito da DSG na sua progressão (DAIs hepáticas, doenças de Addison). Serão necessários mais estudos e consensos para definir que doenças fazem parte do espectro da SGNC e da DC, de forma a incluí-las nos diagnósticos diferenciais destas patologias. Por outro lado, é necessário encontrar marcadores sensíveis e específicos para a SGNC, sob pena de se fazerem diagnósticos incorrectos e atrasar a prescrição de um tratamento eficaz.

Atualmente, a DSG constitui o único tratamento possível para ambas as entidades. A dificuldade em cumprir uma DSG (voluntária ou não), patologias associadas que não respondem à DSG, diagnósticos incorretos, pouco tempo de duração da dieta e outros fatores podem estar na origem da refratariedade observada numa proporção significativa de doentes. Por outro lado, outras proteínas do trigo e dietas ricas em FODMAP podem sobrepor-se ao glúten como *triggers* ambientais.

Relativamente ao uso de sal dietético, os dados apresentados indicam claramente que uma concentração elevada de sódio potencializa a diferenciação de células Th17 tanto *in vitro* como *in vivo*, de modo dependente da SGK1.

Estes resultados permitem-nos inferir sobre o potencial risco de uma dieta ocidental, rica em alimentos processados e de alto teor salino, em promover DAIs em indivíduos suscetíveis, contribuindo para o aumento da sua incidência. Novos estudos também serão necessários para averiguar a influência da concentração de sal (e

outros componentes) na composição da microbiota e, conseqüentemente, na tolerância imunológica intestinal.

Por outro lado, os mecanismos e as proteínas envolvidas na diferenciação das células Th17 e recentemente identificados (p38/MAPK, NFAT5 e SGK1) podem constituir novos alvos terapêuticos nas DAIs. A implementação de protocolos com dietas limitadas em sal nos doentes com DAIs pode constituir outra medida com efeitos terapêuticos [97], mas é necessária a sua validação em estudos prospectivos.

Igualmente bem estabelecida, encontra-se a relação entre as proteínas do leite, nomeadamente a insulina do leite bovino e a DM1 em indivíduos suscetíveis. A fórmula extensamente hidrolisada parece constituir uma alternativa mais segura ao leite materno, do que as fórmulas convencionais. A EM também tem sido associada com a ingestão de leite, bem como a AR, por mecanismos de mimetismo molecular, porém, mais estudos serão necessários para comprovar esta hipótese.

Muitos outros estudos apontaram fatores nutricionais adicionais como possíveis *triggers* de DAIs, porém não há evidência clínica suficiente que sustente essa relação.

Apesar dos inúmeros trabalhos demonstrarem a influência da nutrição na etiologia de diversas DAIs, alguns médicos mostram-se mais relutantes em reconhecer a importância dos fatores dietéticos na etiologia das mesmas. De notar que só em 1952, com a escassez de trigo provocada pela 2ª Guerra Mundial, é que se observou que crianças com DC melhoravam com a carência deste cereal, sendo o glúten aceite como etiologia da DC.[11]

No outro extremo, encontram-se “terapeutas” e doentes que encaram o papel da dieta nas DAIs de forma abusiva. Os testes de sensibilidade alimentar, amplamente disponíveis no mercado, determinam a presença de IgG/IgG4 resultantes de uma reação fisiológica (e não patológica) à exposição prévia a alimentos e aditivos. As restrições dietéticas decorrentes dos resultados desses testes não estão comprovadas como sendo úteis para o controlo de qualquer patologia autoimune e podem ser prejudiciais para a saúde.

Resumindo, o papel da dieta nas doenças autoimunes parece ser importante, sobretudo no que respeita à indução em alguns casos, mas a verdadeira extensão da sua influência e o potencial terapêutico são ainda largamente desconhecidos neste contexto.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lleo, A., et al., *Definition of human autoimmunity--autoantibodies versus autoimmune disease*. Autoimmun Rev, 2010. **9**(5): p. A259-66.
2. Kivity, S. and M. Ehrenfeld, *Can we explain the higher prevalence of autoimmune disease in women?* Expert Rev Clin Immunol, 2010. **6**(5): p. 691-4.
3. Vojdani, A., *A Potential Link between Environmental Triggers and Autoimmunity*. Autoimmune Diseases, 2014. **2014**: p. 18.
4. Selmi, C. and K. Tsuneyama, *Nutrition, geoepidemiology, and autoimmunity*. Autoimmun Rev, 2010. **9**(5): p. A267-70.
5. Atkinson, W., et al., *Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial*. Gut, 2004. **53**(10): p. 1459-1464.
6. Hardman, G. and G. Hart, *Dietary advice based on food-specific IgG results*. Nutrition & Food Science, 2007. **37**(1): p. 16-23.
7. McGough, N. and J.H. Cummings, *Celiac disease: a diverse clinical syndrome caused by intolerance of wheat, barley and rye*. Proc Nutr Soc, 2005. **64**(4): p. 434-50.
8. Kaukinen, K., et al., *Long-term consumption of oats in adult celiac disease patients*. Nutrients, 2013. **5**(11): p. 4380-9.
9. Richman, E., *The safety of oats in the dietary treatment of coeliac disease*. Proc Nutr Soc, 2012. **71**(4): p. 534-7.
10. Sapone, A., et al., *Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification*. BMC Medicine, 2012. **10**(1): p. 13.
11. Leonard, M.M. and B. Vasagar, *US perspective on gluten-related diseases*. Clinical and Experimental Gastroenterology, 2014. **7**: p. 25-37.
12. Kagnoff, M.F., *Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease*. Journal of Clinical Investigation, 2007. **117**(1): p. 41-49.
13. Tonutti, E. and N. Bizzaro, *Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(4-5): p. 472-6.
14. Gujral, N., H.J. Freeman, and A.B. Thomson, *Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment*. World journal of gastroenterology: WJG, 2012. **18**(42): p. 6036.
15. Korponay-Szabo, I., et al., *In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac autoantibodies*. Gut, 2004. **53**(5): p. 641-648.
16. Longo L, F.A., Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J *Harrison's Principles of Internal Medicine*, MacGraw-Hill, Editor 2011.
17. Denham, J.M. and I.D. Hill, *Celiac disease and autoimmunity: review and controversies*. Curr Allergy Asthma Rep, 2013. **13**(4): p. 347-53.
18. Fasano, A., *Systemic autoimmune disorders in celiac disease*. Current opinion in gastroenterology, 2006. **22**(6): p. 674-679.
19. Norris, J.M., et al., *Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease*. Jama, 2005. **293**(19): p. 2343-51.

20. Tonutti, E. and N. Bizzaro, *Diagnosis and classification of celiac disease and gluten sensitivity*. Autoimmunity Reviews, 2014. **13**(4–5): p. 472-476.
21. Gaesser, G.A. and S.S. Angadi, *Gluten-free diet: imprudent dietary advice for the general population?* J Acad Nutr Diet, 2012. **112**(9): p. 1330-3.
22. Mansueto, P., et al., *Non-celiac gluten sensitivity: literature review*. J Am Coll Nutr, 2014. **33**(1): p. 39-54.
23. Ludvigsson, J.F., et al., *The Oslo definitions for coeliac disease and related terms*. Gut, 2013. **62**(1): p. 43-52.
24. Di Sabatino, A. and G.R. Corazza, *Some clarification is necessary on the Oslo definitions for coeliac disease-related terms*. Gut, 2013. **62**(1): p. 182.
25. Jorge, R., et al., *A pediatric case of gluten sensitivity with severe neurological presentation*. Eur J Pediatr, 2014.
26. Currie, S., et al., *Should we be 'nervous' about coeliac disease? Brain abnormalities in patients with coeliac disease referred for neurological opinion*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2012. **83**(12): p. 1216-1221.
27. Cooke, W.T. and W.T. Smith, *Neurological disorders associated with adult celiac disease*. Brain, 1966. **89**(4): p. 683-722.
28. Lauret, E. and L. Rodrigo, *Celiac disease and autoimmune-associated conditions*. Biomed Res Int, 2013. **127589**(10): p. 24.
29. Genuis, S.J. and R.A. Lobo, *Gluten Sensitivity Presenting as a Neuropsychiatric Disorder* 2014: Gastroenterol Res Pract. 2014;2014:293206. Epub 2014 Feb 12.
30. Hadjivassiliou, M., et al., *Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics*. Brain, 2003. **126**(Pt 3): p. 685-91.
31. Hadjivassiliou, M., et al., *Does cryptic gluten sensitivity play a part in neurological illness?* Lancet, 1996. **347**(8998): p. 369-71.
32. Pellicchia, M.T., et al., *Idiopathic cerebellar ataxia associated with celiac disease: lack of distinctive neurological features*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1999. **66**(1): p. 32-35.
33. Luostarinen, L.K., et al., *Coeliac disease in patients with cerebellar ataxia of unknown origin*. Ann Med, 2001. **33**(6): p. 445-9.
34. Bürk, K., et al., *Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity*. Brain, 2001. **124**(5): p. 1013-1019.
35. Hadjivassiliou, M., et al., *Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia*. Neurology, 2013. **80**(19): p. 1740-5.
36. Lindfors, K., et al., *IgA-class autoantibodies against neuronal transglutaminase, TG6 in celiac disease: no evidence for gluten dependency*. Clin Chim Acta, 2011. **412**(13-14): p. 1187-90.
37. Vieira, C., et al., *Prevalence of celiac disease in children with epilepsy*. Arq Gastroenterol, 2013. **50**(4): p. 290-6.
38. Dai, A.I., et al., *Prevalence of resistant occipital lobe epilepsy associated with celiac disease in children*. Childs Nerv Syst, 2014. **25**: p. 25.
39. Ong, M.S., et al., *Population-level evidence for an autoimmune etiology of epilepsy*. JAMA Neurol, 2014. **71**(5): p. 569-74.
40. Rodrigo, L., et al., *Prevalence of celiac disease in multiple sclerosis*. BMC Neurol, 2011. **11**(31): p. 1471-2377.

41. Nicoletti, A., et al., *Frequency of celiac disease is not increased among multiple sclerosis patients*. Mult Scler, 2008. **14**(5): p. 698-700.
42. Jacob, S., et al., *Gluten sensitivity and neuromyelitis optica: two case reports*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005. **76**(7): p. 1028-30.
43. Bergamaschi, R., et al., *Two cases of benign neuromyelitis optica in patients with celiac disease*: J Neurol. 2009 Dec;256(12):2097-9. doi: 10.1007/s00415-009-5288-y.
44. Kotze, L.M., *Dermatitis herpetiformis, the celiac disease of the skin!* Arq Gastroenterol, 2013. **50**(3): p. 231-5.
45. Bolotin, D. and V. Petronic-Rosic, *Dermatitis herpetiformis. Part I. Epidemiology, pathogenesis, and clinical presentation*. J Am Acad Dermatol, 2011. **64**(6): p. 1017-24.
46. Bhatia, B.K., et al., *Diet and psoriasis, part II: Celiac disease and role of a gluten-free diet*: J Am Acad Dermatol. 2014 Apr 26. pii: S0190-9622(14)01244-4. doi: 10.1016/j.jaad.2014.03.017.
47. Michaelsson, G., et al., *Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet*. Br J Dermatol, 2000. **142**(1): p. 44-51.
48. Skroza, N., et al., *Skin manifestations in course of celiac disease: case report and review of the literature*. Curr Pharm Des, 2014. **20**(7): p. 1136-8.
49. Kia, K.F., et al., *Prevalence of antigliadin antibodies in patients with psoriasis is not elevated compared with controls*. Am J Clin Dermatol, 2007. **8**(5): p. 301-5.
50. Collin, P. and T. Reunala, *Recognition and management of the cutaneous manifestations of celiac disease: a guide for dermatologists*. Am J Clin Dermatol, 2003. **4**(1): p. 13-20.
51. Cunningham, E., *Is There Research to Support a Specific Diet for Psoriasis?* Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 2014. **114**(3): p. 508.
52. Fessatou, S., M. Kostaki, and T. Karpathios, *Coeliac disease and alopecia areata in childhood*. J Paediatr Child Health, 2003. **39**(2): p. 152-4.
53. Bardella, M.T., et al., *Alopecia areata and coeliac disease: no effect of a gluten-free diet on hair growth*. Dermatology, 2000. **200**(2): p. 108-10.
54. Rodriguez-Garcia, C., et al., *Repigmentation of vitiligo lesions in a child with celiac disease after a gluten-free diet*. Pediatr Dermatol, 2011. **28**(2): p. 209-10.
55. Shahmoradi, Z., et al., *Vitiligo and autoantibodies of celiac disease*. Int J Prev Med, 2013. **4**(2): p. 200-3.
56. Song, M.S., et al., *Dermatomyositis associated with celiac disease: response to a gluten-free diet*. Can J Gastroenterol, 2006. **20**(6): p. 433-5.
57. Marie, I., et al., *An uncommon association: celiac disease and dermatomyositis in adults*. Clin Exp Rheumatol, 2001. **19**(2): p. 201-3.
58. Ludvigsson, J.F., et al., *Does urticaria risk increase in patients with celiac disease? A large population-based cohort study*. Eur J Dermatol, 2013. **23**(5): p. 681-7.
59. Rodrigo, L., I. Perez-Martinez, and A.J. Lucendo, *Urticaria pigmentosa in a female patient with celiac disease: response to a gluten-free diet*: Allergol Immunopathol (Madr). 2013 Mar-Apr;41(2):128-30. doi: 10.1016/j.aller.2012.01.005. Epub 2012 Mar 31.
60. Bartyik, K., et al., *Erythema nodosum in association with celiac disease*. Pediatr Dermatol, 2004. **21**(3): p. 227-30.

61. Fretzayas, A., et al., *Erythema nodosum in a child with celiac disease*. Case Rep Pediatr, 2011. **935153**(10): p. 13.
62. Machnik, A., et al., *Macrophages regulate salt-dependent volume and blood pressure by a vascular endothelial growth factor-C-dependent buffering mechanism*. Nat Med, 2009. **15**(5): p. 545-52.
63. Compilato, D., A. Carroccio, and G. Campisi, *Hidden coeliac disease in patients suffering from oral lichen planus*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2012. **26**(3): p. 390-391.
64. Caldas, C.A., L.V. Lage, and J.F. de Carvalho, *Behcet's disease associated with celiac disease: a very rare association*. Rheumatol Int, 2010. **30**(4): p. 523-5.
65. Zali, M.R., et al., *Liver complications in celiac disease*. Hepatitis monthly, 2011. **11**(5).
66. Moghaddam, M.A., et al., *The Effects of Gluten-Free Diet on Hypertransaminasemia in Patients with Celiac Disease*. International journal of preventive medicine, 2013. **4**(6): p. 700.
67. Rostami-Nejad, M., et al., *The Role of Celiac Disease in Severity of Liver Disorders and Effect of a Gluten Free Diet on Diseases Improvement*. Hepatitis monthly, 2013. **13**(10).
68. Sainsbury, A., D.S. Sanders, and A.C. Ford, *Meta-analysis: Coeliac disease and hypertransaminasaemia*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **34**(1): p. 33-40.
69. Panetta, F., et al., *Celiac disease in pediatric patients with autoimmune hepatitis: etiology, diagnosis, and management*. Paediatr Drugs, 2012. **14**(1): p. 35-41.
70. Prasad, K.K., et al., *Hepatobiliary disorders in celiac disease: an update*. Int J Hepatol, 2011. **438184**(10): p. 14.
71. Nastasio, S., et al., *Celiac disease-associated autoimmune hepatitis in childhood: long-term response to treatment*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013. **56**(6): p. 671-4.
72. Marchese, A., et al., *Coeliac disease and type 1 diabetes mellitus: epidemiology, clinical implications and effects of gluten-free diet*. Endocrine, 2013. **43**(1): p. 1-2.
73. Scaramuzza, A.E., et al., *Type 1 diabetes and celiac disease: The effects of gluten free diet on metabolic control*. World journal of diabetes, 2013. **4**(4): p. 130.
74. Knip, M. and O. Simell, *Environmental triggers of type 1 diabetes*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012. **2**(7): p. a007690.
75. Barbeau, W.E., *What is the key environmental trigger in type 1 diabetes--is it viruses, or wheat gluten, or both?* Autoimmun Rev, 2012. **12**(2): p. 295-9.
76. Sildorf, S.M., et al., *Remission without insulin therapy on gluten-free diet in a 6-year old boy with type 1 diabetes mellitus*. BMJ Case Rep, 2012. **2012**.
77. Metso, S., et al., *Gluten-free diet and autoimmune thyroiditis in patients with celiac disease. A prospective controlled study*. Scand J Gastroenterol, 2012. **47**(1): p. 43-8.
78. Patinen, P., et al., *Oral findings in coeliac disease and Sjogren's syndrome*. Oral Dis, 2004. **10**(6): p. 330-4.
79. Liden, M., et al., *Gluten sensitivity in patients with primary Sjogren's syndrome*. Scand J Gastroenterol, 2007. **42**(8): p. 962-7.
80. Jorge, O., A. Jorge, and G. Camus, *[Celiac disease associated with antiphospholipid syndrome]*. Rev Esp Enferm Dig, 2008. **100**(2): p. 102-3.

81. Tian, X.P. and X. Zhang, *Gastrointestinal involvement in systemic lupus erythematosus: insight into pathogenesis, diagnosis and treatment*. World J Gastroenterol, 2010. **16**(24): p. 2971-7.
82. Gupta, D. and N. Mirza, *Systemic lupus erythematosus, celiac disease and antiphospholipid antibody syndrome: a rare association*. Rheumatol Int, 2008. **28**(11): p. 1179-80.
83. Ludvigsson, J.F., et al., *Increased risk of systemic lupus erythematosus in 29,000 patients with biopsy-verified celiac disease*. J Rheumatol, 2012. **39**(10): p. 1964-70.
84. Norstrom, F., et al., *A gluten-free diet effectively reduces symptoms and health care consumption in a Swedish celiac disease population*. BMC Gastroenterol, 2012. **12**: p. 125.
85. Woodward, J., *The management of refractory coeliac disease*. Ther Adv Chronic Dis, 2013. **4**(2): p. 77-90.
86. Catassi, C., et al., *Non-Celiac Gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders*. Nutrients, 2013. **5**(10): p. 3839-53.
87. Biesiekierski, J.R., et al., *No effects of gluten in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity after dietary reduction of fermentable, poorly absorbed, short-chain carbohydrates*. Gastroenterology, 2013. **145**(2): p. 320-8.e1-3.
88. Peck, A. and E.D. Mellins, *Precarious balance: Th17 cells in host defense*. Infect Immun, 2010. **78**(1): p. 32-8.
89. Matthys, P., et al., *Anti-IL-12 antibody prevents the development and progression of collagen-induced arthritis in IFN-gamma receptor-deficient mice*. Eur J Immunol, 1998. **28**(7): p. 2143-51.
90. Ferber, I.A., et al., *Mice with a disrupted IFN-gamma gene are susceptible to the induction of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)*. J Immunol, 1996. **156**(1): p. 5-7.
91. Jones, L.S., et al., *IFN-gamma-deficient mice develop experimental autoimmune uveitis in the context of a deviant effector response*. J Immunol, 1997. **158**(12): p. 5997-6005.
92. Mesquita Junior, D., et al., *Immune system - part II: basis of the immunological response mediated by T and B lymphocytes*. Rev Bras Reumatol, 2010. **50**(5): p. 552-80.
93. Lee, H., et al., *Gut-residing Microbes Alter the Host Susceptibility to Autoantibody-mediated Arthritis*. Immune Netw, 2014. **14**(1): p. 38-44.
94. Ivanov, II, et al., *Specific microbiota direct the differentiation of IL-17-producing T-helper cells in the mucosa of the small intestine*. Cell Host Microbe, 2008. **4**(4): p. 337-49.
95. Sorini, C. and M. Falcone, *Shaping the (auto)immune response in the gut: the role of intestinal immune regulation in the prevention of type 1 diabetes*. Am J Clin Exp Immunol, 2013. **2**(2): p. 156-71.
96. Platten, M., et al., *Blocking angiotensin-converting enzyme induces potent regulatory T cells and modulates TH1- and TH17-mediated autoimmunity*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009. **106**(35): p. 14948-53.
97. Kleinewietfeld, M., et al., *Sodium chloride drives autoimmune disease by the induction of pathogenic TH17 cells*. Nature, 2013. **496**(7446): p. 518-22.
98. Wu, C., et al., *Induction of pathogenic TH17 cells by inducible salt-sensing kinase SGK1*. Nature, 2013. **496**(7446): p. 513-7.

99. Knip, M. and O. Simell, *Environmental triggers of type 1 diabetes*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2012. **2**(7).
100. Knip, M., et al., *Early feeding and risk of type 1 diabetes: experiences from the Trial to Reduce Insulin-dependent diabetes mellitus in the Genetically at Risk (TRIGR)*. Am J Clin Nutr, 2011. **94**(6 Suppl): p. 8.
101. Nokoff, N. and M. Rewers, *Pathogenesis of type 1 diabetes: lessons from natural history studies of high-risk individuals*. Ann N Y Acad Sci, 2013: p. 29.
102. Riccio, P., R. Rossano, and G.M. Liuzzi, *May diet and dietary supplements improve the wellness of multiple sclerosis patients? A molecular approach*. Autoimmune Dis, 2011. **2010**: p. 249842.
103. Vojdani, A., D. Kharrazian, and P.S. Mukherjee, *The prevalence of antibodies against wheat and milk proteins in blood donors and their contribution to neuroimmune reactivities*. Nutrients, 2014. **6**(1): p. 15-36.
104. Triolo, G., et al., *Humoral and cell mediated immune response to cow's milk proteins in Behcet's disease*. Ann Rheum Dis, 2002. **61**(5): p. 459-62.
105. Liden, M., et al., *Cow's milk protein sensitivity assessed by the mucosal patch technique is related to irritable bowel syndrome in patients with primary Sjogren's syndrome*. Clin Exp Allergy, 2008. **38**(6): p. 929-35.
106. Smedslund, G., et al., *Effectiveness and safety of dietary interventions for rheumatoid arthritis: a systematic review of randomized controlled trials*. J Am Diet Assoc, 2010. **110**(5): p. 727-35.
107. Hagen, K.B., et al., *Dietary interventions for rheumatoid arthritis*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(1): p. Cd006400.
108. Choi, H.K., *Diet and rheumatoid arthritis: red meat and beyond*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(12): p. 3745-7.
109. Pedersen, M., et al., *Diet and risk of rheumatoid arthritis in a prospective cohort*. J Rheumatol, 2005. **32**(7): p. 1249-52.
110. Benito-Garcia, E., et al., *Protein, iron, and meat consumption and risk for rheumatoid arthritis: a prospective cohort study*. Arthritis Res Ther, 2007. **9**(1): p. R16.
111. Patel, B., et al., *Potato glycoalkaloids adversely affect intestinal permeability and aggravate inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis, 2002. **8**(5): p. 340-6.
112. Shah, S., *Dietary factors in the modulation of inflammatory bowel disease activity*. MedGenMed, 2007. **9**(1): p. 60.
113. Bence, A.K. and P.A. Crooks, *The mechanism of L-canavanine cytotoxicity: arginyl tRNA synthetase as a novel target for anticancer drug discovery*. J Enzyme Inhib Med Chem, 2003. **18**(5): p. 383-94.
114. Akaogi, J., et al., *Role of non-protein amino acid L-canavanine in autoimmunity*. Autoimmun Rev, 2006. **5**(6): p. 429-35.
115. Purohit, V., et al., *Alcohol, intestinal bacterial growth, intestinal permeability to endotoxin, and medical consequences: summary of a symposium* 2008: Alcohol. 2008 Aug;42(5):349-61. doi: 10.1016/j.alcohol.2008.03.131. Epub 2008 May 27.
116. Son, G., M. Kremer, and I.N. Hines, *Contribution of gut bacteria to liver pathobiology*. Gastroenterology research and practice, 2010. **2010**.
117. Curtis, B.J., A. Zahs, and E.J. Kovacs, *Epigenetic targets for reversing immune defects caused by alcohol exposure*. Alcohol Res, 2013. **35**(1): p. 97-113.

118. Takvorian, S., J. Merola, and K. Costenbader, *Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of systemic lupus erythematosus*. *Lupus*, 2014. **23**(6): p. 537-44.
119. Carr, S., et al., *CSACI Position statement on the testing of food-specific IgG*. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2012. **8**(1): p. 1710-1492.
120. Mullin, G.E., et al., *Testing for food reactions: the good, the bad, and the ugly*. *Nutr Clin Pract*, 2010. **25**(2): p. 192-8.
121. Lavine, E., *Blood testing for sensitivity, allergy or intolerance to food*. *Cmaj*, 2012. **184**(6): p. 666-8.
122. Stapel, S.O., et al., *Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report*. *Allergy*, 2008. **63**(7): p. 793-6.
123. Ligaarden, S.C., S. Lydersen, and P.G. Farup, *IgG and IgG4 antibodies in subjects with irritable bowel syndrome: a case control study in the general population*. *BMC Gastroenterol*, 2012. **12**(166): p. 12-166.
124. Okamoto, S., et al., *Correction: Predictive value of IgE/IgG4 antibody ratio in children with egg allergy*. *Allergy Asthma Clin Immunol*, 2013. **9**(1): p. 1710-1492.
125. Hamilton, R.G., *Clinical laboratory assessment of immediate-type hypersensitivity*. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. **125**(2 Suppl 2): p. 055.